

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer: **0 582 239 A1**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 93112323.6

51 Int. Cl.⁵: **A61K 9/127, A61K 31/20,
A61K 31/685, A61K 7/00**

22 Anmeldetag: 31.07.93

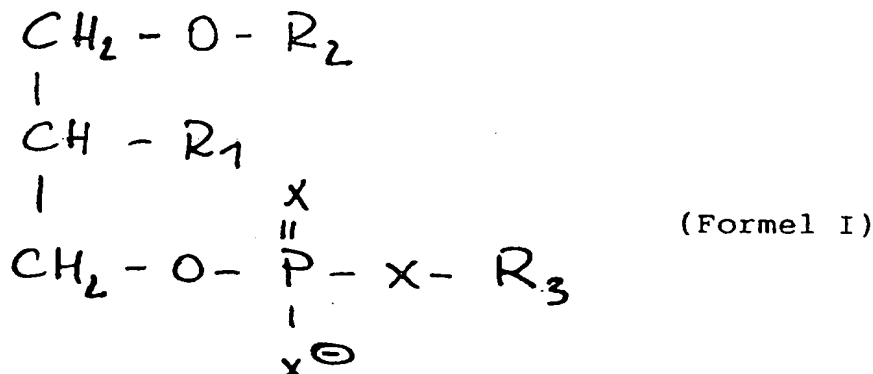
30 Priorität: **04.08.92 DE 4225697
10.07.93 DE 4323174**43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
09.02.94 Patentblatt 94/0684 Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**71 Anmelder: **RHONE-POULENC RORER GMBH
Postfach 35 01 20,
Nattermannallee 1
D-50792 Köln(DE)**72 Erfinder: **Ghyczy, Miklos, Dr.
Im Rapsfeld 23
D-50993 Köln(DE)
Erfinder: Gareiss, Johannes
Kirburger Weg 49a
D-50767 Köln(DE)
Erfinder: Hager, Jörg-Christian
Herm.-Jos.-Schmitt-Strasse 48
D-50827 Köln(DE)
Erfinder: Wendel, Armin
Max-Ernst-Strasse 29
D-50859 Köln(DE)
Erfinder: Nissen-Zoufal, Brigitte
Kirchgasse 19
D-53347 Alfter(DE)**74 Vertreter: **Döring, Wolfgang, Dr. Ing.
Mörkestrasse 18
D-40474 Düsseldorf (DE)**54 **Pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung sowie die Verwendung einer derartigen Zubereitung.**57 **Es wird eine pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung zur topischen Anwendung beschrieben, wobei die Zubereitung neben mindestens einem Wirkstoff desweiteren ein Trägermaterial für den Transport des Wirkstoffes in die Haut aufweist. Die Zubereitung enthält als Wirkstoff Linolsäure und/oder mindestens ein Linolsäurederivat.**

EP 0 582 239 A1

EP 0 582 239 A1

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Patentanspruches 1 sowie die Verwendung einer derartigen Zubereitung.

Pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitungen zur topischen Anwendung sind seit langem bekannt. In den üblichen Salben, Cremes, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, die in der Regel rein örtlich auf der Oberfläche des behandelten Hautbereiches wirken, sind auch solche Systeme bekannt, die ein Trägermaterial aufweisen, wobei das Trägermaterial sicherstellen soll, daß der in der Zubereitung enthaltene Wirkstoff in die Haut bzw. durch die Hautbarriere transportiert wird. So beschreibt beispielsweise die DE PS 3829899 derartige pharmazeutische Zubereitungen, wobei hier als Wirkstoff Phospholipidderivate der nachfolgenden allgemeinen Formel (I) enthalten sind.



In der Formel I bedeuten R₁ Wasserstoff eine niedrige aliphatische Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit etwa 6 bis 30 Kohlenstoffatomen, eine Alkylcarbonyloxidgruppe mit etwa 6 bis 30 Kohlenstoffatomen, ein Furanosyl- oder Pyranosylrest mit 4 bis etwa 50 Kohlenstoffatomen und insgesamt bis zu 10 glykosidisch verknüpfte Furanose- und/oder Pyranoseringe, R₂ eine aliphatische Alkylgruppe mit etwa 6 bis 30 Kohlenstoffatomen oder eine aliphatische Alkylcarbonylgruppe mit etwa 6 bis 30 Kohlenstoffatomen, X Sauerstoff, Schwefel oder die Iminogruppe, R₃ der Rest eines Aminoalkohols der allgemeinen Formel R₄ - N (R₅ R₆), wobei R₄ eine ggf einen Carboxylrest tragende Alkyl-Brückengruppe mit 1 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, R₅ und R₆ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine niedrige Alkylgruppe mit einem bis 4 Kohlenstoffatomen sind.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine neue pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung zur topischen Anwendung zur Verfügung zu stellen, die eine besonders hohe pharmazeutische und/oder kosmetische Wirksamkeit besitzt.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung mit den kennzeichnenden Merkmalen des Patentanspruches 1 gelöst.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung, die zur topischen Anwendung eingesetzt wird, weist, wie der vorbeschriebene Stand der Technik, neben mindestens einem Wirkstoff desweiteren ein Trägermaterial auf, wobei das Trägermaterial sicherstellt, daß der Wirkstoff nicht lokal auf der Hautoberfläche verbleibt sondern in die Haut bzw. durch die Hautbarriere transportiert wird. Hierbei enthält die erfindungsgemäße pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung als Wirkstoff Linolsäure und/oder mindestens ein Linolsäurederivat.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung weist eine Reihe von Vorteilen auf. So ist zunächst festzuhalten, daß eine derartige Zubereitung eine besonders hohe pharmazeutische und/oder kosmetische Wirksamkeit, insbesondere auch bei Hauterkrankungen und vorzugsweise bei unreiner Haut, Akne und den damit verbundenen Begleiterscheinungen, besitzt, was darauf zurückgeführt wird, daß der in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung enthaltene Wirkstoff, d.h. die Linolsäure oder das mindestens eine Linolsäurederivat, sehr schnell in die Haut eindringt bzw. die Hautbarriere überwindet, so daß nach Auftragen der erfindungsgemäßen Zubereitung sehr schnell hohe Konzentrationen an Wirkstoff zu dem erkrankten Bereich gelangen. Bedingt dadurch, daß die erfindungsgemäße Zubereitung topisch, d.h. somit über die Haut, appliziert wird, sind die von der erfindungsgemäßen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zusammensetzung hervorgerufenen Nebenwirkungen minimalisiert, was für solche bekannten Produkte nicht zutrifft, die beispielsweise oral oder durch Injektion appliziert werden. Auch zeigte sich überraschend, daß der in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zubereitung enthaltene Wirkstoff Linolsäure und/oder ein entsprechendes Linolsäurederivat eine hohe pharmazeutische

und/oder kosmetische Wirksamkeit besitzt, insbesondere dann, wenn die erfindungsgemäße pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung zur Therapie und/oder Prophylaxe von unreiner Haut, Akne, Pickel, Pusteln, und/oder den damit verbundenen Begleiterscheinungen eingesetzt wird. So konnte beispielsweise festgestellt werden, daß bereits nach wenigen topischen Anwendungen der erfindungsgemäßen Zubereitung die auf der unreinen Haut vorhandenen Pickel, Quaddeln, Pusteln, Entzündungen oder Mitessern deutlich zurückgingen, so daß bereits nach wenigen Tagen der Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung eine reine, geschmeidige und glatte Haut resultierte. Auch bei Akne, insbesondere bei schwierigen und langanhaltenden Akne-Erkrankungen, ließ sich durch Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung innerhalb von relativ kurzen Behandlungszeiträumen, die abhängig von dem Erkrankungsgrad zwischen 2 Wochen und etwa 6 Wochen variierten, eine deutliche Besserung und in den überwiegenden Fällen eine anhaltende Heilung, erzielen, was im Vergleich mit herkömmlichen Akne-Mitteln nicht möglich war. Darüber hinaus wurde die mit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zubereitung behandelten Hautbereiche durch die Behandlung deutlich geschmeidiger und elastischer, was bei den behandelten Personen ein Eindruck von gesunder Haut hervorrief.

Eine erste Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung sieht vor, daß die Zubereitung als Trägermaterial Liposome aufweist. Hierbei werden unter dem Begriff Liposom im Sinne der vorliegenden Anmeldung solche Vesikel verstanden, die abhängig von ihrem jeweiligen Herstellungsverfahren unilamellare, oligolamellare, multilamellare Vesikel oder fusionierte Körper darstellen. Derartige Liposome besitzen eine Hohlkörperstruktur, wobei der Mantel des Hohlkörpers von einer Membran gebildet wird. Ihr Durchmesser variiert zwischen ca. 15 nm und 3.500 nm, insbesondere zwischen 100 nm und 300 nm.

Ähnlich wie die biologischen Zellen können Liposome in ihren vesikulären Innenbereichen wasserlösliche Substanzen und/oder in ihrer Membran lipophile Substanzen speichern, wobei im Falle der erfindungsgemäßen Zubereitung die Linolsäure bzw. das Linolsäurederivat aufgrund seiner Lipophilie in den die Liposome bildenden Membranen gespeichert ist. Als membranbildende Substanz kommen synthetische oder natürliche Polymere in Frage, so zum Beispiel Polyacrylate, Polyester und/oder polymere Cellulosederivate.

Eine besonders geeignete Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung sieht vor, daß die Liposome aus mindestens einem Phospholipid gebildet sind. Als Ausgangspunkt für derartige Phospholipide, die vorzugsweise ein Gemisch von Phospholipiden darstellen, dienen die natürlichen pflanzlichen oder tierischen Lecithine, aus denen durch Extraktion und anschließender Reinigung nach den an sich bekannten Verfahren derartige, die Liposome bildende Phospholipide gewonnen werden. Vorzugsweise werden diese Phospholipide bzw. Phospholipidgemische aus Eiern, Ölsaaten sowie Ölfrüchten, wie beispielsweise Kokosnuß, Kopra, Palmenkernen, Erdnüssen, Raps, Sonnenblumenkernen, Ölpalmen und/oder Oliven isoliert, und, wie bereits vorstehend erwähnt, nach entsprechender Reinigung und Konzentrierung zu den Liposomen verarbeitet.

Eine besonders geeignete Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung weist Liposome auf, die aus einem Phospholipid bzw. Phospholipidgemisch gebildet werden, wobei das hierfür eingesetzte Phospholipid bzw. Phospholipidgemisch nach den an sich bekannten Verfahren aus pflanzlichen Ausgangsmaterialien, insbesondere aus Sonnenblumen oder Soja-Bohnen, isoliert wird. Somit stellen diese Liposome die zuvor beschriebenen Vesikel dar, deren Membran aus pflanzlichen Phospholipiden, insbesondere aus Soja-Phospholipiden oder Sonnenblumen-Phospholipiden, besteht.

Insbesondere dann, wenn die erfindungsgemäße Zusammensetzung Liposome aufweist, die aus Soja-Phospholipiden gebildet werden, die eine Konzentration zwischen 70 Gew.% und 100 Gew.% 1,2-Diacylglycero-3-Phosphocholin [(3-sn-Phosphatidyl)cholin, Soja] enthalten, weist eine derartige erfindungsgemäße Zubereitung eine hervorragende pharmazeutische und/oder kosmetische Wirksamkeit auf. Dies hängt damit zusammen, daß derartige, an Phosphocholin reiche und somit reproduzierbar herstellbare Liposome ein hohes Speichervermögen für Linolsäure und/oder Linolsäurederivate aufweisen, so daß sie dementsprechend auch reproduzierbar mit Linolsäure bzw. Linolsäurederivate beladen werden können. Dies wiederum hat zur Folge, daß beim Auftragen von gleichen Mengen der erfindungsgemäßen Zubereitung auf die Haut stets gleiche Mengen an Linolsäure bzw. Linolsäurederivaten aufgebracht und über ein derartiges Trägermaterial in die Haut bzw. durch die Hautbarriere transportiert werden, was wiederum die Reproduzierbarkeit der durch die erfindungsgemäße Zubereitung erzielten Heilerfolge sicherstellt. Von daher wird eine derartige Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung insbesondere dann bevorzugt, wenn die erfindungsgemäße Zubereitung im eingangs genannte Sinne zur pharmazeutischen oder kosmetischen Behandlung von unreiner Haut, Pickeln, Pusteln, Quaddeln, sowie Akne und deren Begleiterscheinungen eingesetzt wird.

Bezüglich des Anteils an Trägermaterial, das die erfindungsgemäße Zubereitung aufweist, ist allgemein festzuhalten, daß dieser Anteil so hoch sein muß, daß ein einwandfreier Transport der Zubereitung in die

EP 0 582 239 A1

Haut bzw. durch die Hautbarriere sichergestellt ist. Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Zubereitung zwischen 5 Gew.% und 50 Gew.%, insbesondere zwischen 15 Gew.% und 30 Gew.%, Trägermaterial und vorzugsweise die zuvor beschriebenen phospholipidischen Trägermaterialien auf, wobei sich die zuvor angegebenen prozentualen Gewichtsangaben auf die anwendungsfertige Zubereitung beziehen.

- 5 Um bei der topischen Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung die Aufnahme der Zubereitung durch die Haut zu erleichtern, besitzt die erfindungsgemäße Zubereitung vorzugsweise eine flüssige bis halbfeste Konsistenz d. h. die erfindungsgemäße Zubereitung ist insbesondere als Gel oder Flüssigkeit formuliert. Eine derartige gelartige bzw. flüssige Formulierung der erfindungsgemäßen Zubereitung wird insbesondere dadurch erreicht, daß die erfindungsgemäße Zubereitung neben dem Trägermaterial und dem
- 10 Wirkstoff (Linolsäure und/oder Linolsäurederivat) Wasser und/oder ein nicht toxisches Lösungsmittel, insbesondere einen wasserlöslichen Alkohol, aufweist. Hierfür eignen sich insbesondere als wasserlöslicher Alkohol Ethanol, Propanol-1 und Propanol-2, und/oder Propylenglykol. Unter dem Begriff Wasser fallen im Rahmen der vorliegenden Anmeldung alle wäßrigen Systeme, wie insbesondere gereinigtes Wasser, destilliertes Wasser, entioniertes Wasser sowie wäßrige Salzlösungen, vorzugsweise physiologische Koch-
- 15 salzlösungen, oder Puffersysteme, vorzugsweise Phosphatpuffer.

Vorstehend ist im Zusammenhang mit der erfindungsgemäßen Zubereitung dargelegt worden, daß die erfindungsgemäße Zubereitung Linolsäure und/oder mindestens ein Linolsäurederivat aufweist. Hierbei bestehen grundsätzlich mehrere, nachfolgend noch näher erläuterte Möglichkeiten, um die erfindungsgemäße Zubereitung mit Linolsäure bzw. dem mindestens einen Linolsäurederivat zu versehen.

- 20 So sieht eine erste Möglichkeit vor, daß der Wirkstoff (Linolsäure und/oder das Linolsäurederivat) physikalisch an das Trägermaterial gebunden ist. Werden als Trägermaterial beispielsweise die zuvor beschriebenen Liposome, insbesondere die phospholipidischen Liposome, verwendet, so ist vorzugsweise der Wirkstoff in die Membran bzw. in die phospholipidische Membran, die als äußere Hülle die kugelförmigen Vesikel umschließt, eingelagert. Zusätzlich oder anstelle einer derartigen Einlagerung besteht desweiteren noch die Möglichkeit, daß der Wirkstoff als wäßrige Dispersion innerhalb der Vesikel vorhanden ist.
- 25

Anstelle der zuvor beschriebenen physikalischen Anbindung der Linolsäure und/oder des mindestens einen Linolsäurederivates an das Trägermaterial sieht die zweite Möglichkeit der erfindungsgemäßen Zubereitung vor, daß hierbei der Wirkstoff (Linolsäure und/oder das mindestens eine Linolsäurederivat) chemisch an das Trägermaterial gebunden ist.

- 30 Bei der dritten Möglichkeit der erfindungsgemäßen Zubereitung sind die zuvor beschriebenen ersten und zweiten Möglichkeiten miteinander kombiniert, d.h. diese dritte Möglichkeit sieht vor, daß die Linolsäure und/oder das mindestens eine Linolsäurederivat sowohl chemisch als auch physikalisch an das Trägermaterial angebunden sind.

- Eine Weiterbildung der zuvor beschriebenen dritten Möglichkeit verwendet als Trägermaterial ein
- 35 Phospholipid, wobei eine derartige, besonders geeignete Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung dann eine chemisch und auch physikalisch an das Phospholipid angebundene Linolsäure und/oder ein chemisch und physikalisch an das Phospholipid angebundenes Linolsäurederivat aufweist. Um eine derartige chemische Anbindung der Linolsäure bzw. des mindestens einen Linolsäurederivates an das Phospholipid zu erreichen, ist das als Trägermaterial verwendete Phospholipid mit der Linolsäure und/oder mit dem
- 40 mindestens einen Linolsäurederivat acyliert. Hierbei zeichnet sich eine derartige Ausführungsform durch eine besonders hohe pharmazeutische und/oder kosmetische Wirksamkeit aus.

- Selbstverständlich ist es möglich, auch solche Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitung zu verwenden, die als Wirkstoff ein mit Linolsäure und/oder dem Linolsäurederivat acyliertes Phospholipid enthält, wobei eine derartige Ausführungsform dann unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen drei
- 45 Möglichkeiten den Wirkstoff (Linolsäure und/oder Linolsäurederivat) nur chemisch an dem Phospholipid gebunden beinhaltet.

- Vorstehend ist im Zusammenhang mit dem Trägermaterial beschrieben worden, daß das Trägermaterial ein Phospholipid bzw. ein Phospholipidgemisch umfaßt. Hierunter fallen insbesondere die bereits vorstehend genannten und aus pflanzlichen und/oder tierischen Lecithinen isolierten Phospholipide, wobei
- 50 insbesondere in der erfindungsgemäßen Zubereitung 1,2-Diacylglycero-3-Phosphocholin[(3-sn-Phosphatidyl)cholin] allein oder in Mischung mit anderen Phospholipiden als Trägermaterial enthalten ist. Als weitere Phospholipide, die als Trägermaterial in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung enthalten sein können, sind vorzugsweise 1,2-Diacylglycero-3-Phosphoethanolamin, 1,2-Diacylglycero-3-Phosphoinositol, 1,2-Diacylglycero-3-Phosphoserin, 1,2-Diacylglycero-3-Phosphoglycerol und 1,2-Diacylglycero-3-Phosphat jeweils
- 55 allein oder in Mischung zu nennen.

Weist die erfindungsgemäße Zusammensetzung die zuvor genannten und mit Linolsäure und/oder dem Linolsäurederivat acylierten Phospholipide auf, so ist zwischen der Acylierung mit Linolsäure bzw. dem Linolsäurederivat in 1-Stellung, der Acylierung mit Linolsäure und/oder dem Linolsäurederivat in 1- und 2-

EP 0 582 239 A1

Stellung sowie der Acylierung mit Linolsäure und/oder dem Linolsäurederivat in 2-Stellung zu unterscheiden. Dementsprechend weist die erfindungsgemäße Zubereitung 1-Linolylglycero-3-Phosphate, 1,2-Dilinolylglycero-3-Phosphate und/oder 2-Linolylglycero-3-Phosphate der vorstehend genannten Art auf.

5 Eine besonders geeignete Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung enthält mindestens ein mit Linolsäure oder einem Linolsäurederivat acyliertes Phospholipid bzw. Phospholipidgemisch der vorstehend genannten Art, wobei mindestens 60 Gew.% der Acylreste Linolsäure und/oder Linolsäurederivate darstellen.

Bei einer besonders geeigneten und sehr wirksamen Weiterbildung der zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen Zubereitung enthält die Zubereitung ein solches acyliertes Phospholipidgemisch, bei dem
10 die in dem Gemisch enthaltenen Acylreste zu
61 - 73 Gew.% aus dem Linolsäurerest,
10 - 14 Gew.% aus dem Palmitinsäurerest,
8 - 12 Gew.% aus dem Ölsäurerest,
4 - 6 Gew.% aus dem Linolensäurerest,
15 3 - 5 Gew.% aus dem Stearinsäurerest und
bis zu 2 Gew.% aus anderen Fettsäureresten
bestehen.

Insbesondere dann, wenn die zuvor beschriebenen vorteilhafte Weiterbildung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung 15 - 30 Gew.%, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, eines
20 Phospholipidgemisches, mit einem Gehalt von 70 bis 100 Gew.% (bezogen auf das Phospholipidgemisch) 1,2-Diacylglycero-3-Phosphocholin beinhaltet, wobei das in dem Phospholipidgemisch enthaltene Acylrestegemisch mindestens 60 Gew.% Linolsäurereste enthält, weist eine derartige Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung hervorragende pharmazeutische Wirkungen in bezug auf die Behandlung von
25 Akne und der damit verbundenen Begleiterkrankungen auf. Die dann noch verbleibenden maximal 40 Gew.% Acylreste umfassen insbesondere den Palmitinsäurerest, den Ölsäurerest, den Linolsäurerest und/oder den Stearinsäurerest, vorzugsweise in den zuvor angegebenen Massenverhältnissen.

Wie bereits vorstehend erwähnt ist, kann das in der erfindungsgemäßen Zubereitung vorgesehene Phospholipid ein Phospholipidgemisch sein. Hierfür kommen insbesondere die bereits vorstehend genannten 1,2-Diacylglycero-3-phosphat (1,2-Diacylglycero-3-phosphoethanolamin, 1,2-Diacylglycero-3-phosphoinositol, 1,2-Diacylglycero-3-phosphoserin, 1,2-Diacylglycero-3-phosphoglycerol und/oder 1,2-Diacylglycero-3-phosphat) in Frage, wobei vorzugsweise bis zu 30 Gew.% der vorstehend genannten 1,2-Diacylglycero-3-phosphate in dem Phospholipidgemisch enthalten sind, während eine derartige Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung dann mindestens 70 Gew.% des 1,2-Diacylglycero-3-phosphocholin aufweist. Hierbei beziehen sich die zuvor genannten prozentualen Massenangaben auf die Gesamtmasse des
35 in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthaltenen Phospholipidgemisches, das, wie bereits vorstehend ausgeführt ist, vorzugsweise in der anwendungsfertigen Zubereitung zu 5 bis 50 Gew.%, bezogen auf die Masse der fertigen Zubereitung, als Trägermaterial enthalten ist.

Eine andere, ebenfalls besonders geeignete Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung beinhaltet als Phospholipid ein 1,2-Diacylglycero-3-phosphocholin, bei dem der 1-Acylrest

40 45 - 61 Gew.% Linolsäurereste,
19 - 26 Gew.% Palmitinsäurerest,
8 - 12 Gew.% Ölsäurereste,
4 - 6 Gew.% Linolensäurereste,
6 - 9 Gew.% Stearinsäurereste und/oder
45 2 Gew.% andere Fettsäurereste

umfaßt. Um hierbei sicherzustellen, daß in einer derartigen Zubereitung auch die erforderliche Menge an Linolsäure bzw. dem Linolsäurederivat enthalten ist, kann einer Ausführungsform entweder freie Linolsäure bzw. Linolsäurederivat zugesetzt werden oder der in 2-Stellung befindliche Acylrest entsprechend mit Linolsäure acyliert sein, wobei vorzugsweise solche 1,2-Diacylglycero-3-phosphocholine eingesetzt werden, bei denen der 1-Acylrest die vorstehend angegebene Zusammensetzung aufweist und der 2-Acylrest

50 77 - 85 Gew.% Linolsäurereste,
1 - 2 Gew.% Palmitinsäurereste,
8 - 12 Gew.% Ölsäurereste,
4 - 6 Gew.% Linolensäurereste,
55 0 - 1 Gew.% Stearinsäurereste und/oder
2 Gew.% andere Fettsäurereste
umfaßt.

EP 0 582 239 A1

Bezüglich der Konzentration an Linolsäure und/oder dem mindestens einen Linolsäurederivat, die bzw. das in der erfindungsgemäßen Zubereitung als Wirkstoff chemisch und/oder physikalisch am Trägermaterial gebunden enthalten ist, ist festzuhalten, daß diese Konzentration an freier bzw. gebundener Linolsäure und/oder an freiem und/oder gebundenem Linolsäurederivat zwischen 1 Gew.% und 30 Gew.%, vorzugsweise zwischen 3 Gew.% und 18 Gew.%, variiert. Wird die erfindungsgemäße Zubereitung als kosmetische Zubereitung eingesetzt, weist eine derartige kosmetische Zubereitung die Linolsäure bzw. das Linolsäurederivat in Konzentrationen auf, die vorzugsweise zwischen 1 Gew.% und 8 Gew.% variieren, während entsprechende pharmazeutische Zubereitungen Wirkstoffkonzentrationen enthalten, die insbesondere zwischen 15 Gew.% und 30 Gew.% liegen. Hierbei beziehen sich die zuvor wiedergegebenen prozentualen Massenangaben an Linolsäure bzw. dem mindestens einen Linolsäurederivat auf die anwendungsfertige Zubereitung.

Wie bereits vorstehend ausgeführt ist, besitzt die erfindungsgemäße Zubereitung vorzugsweise eine gelartige oder flüssige Konsistenz. Dies bedeutet, daß die erfindungsgemäße Zubereitung insbesondere als Gel, Lösung, Lotion, Salbe, Creme, Spray und/oder Aerosol formuliert wird. Hierbei können übliche Hilfsstoffe, wie beispielsweise Konsistenzgeber (CMC, Gabapol, Alginate, Xantan) und/oder dermatologische Konservierungsmittel zugesetzt werden, wobei jedoch darauf zu achten ist, daß Stoffe, die die Fettproduktion anregen, die die Haut abdecken oder die selbstfettend wirken, vermieden werden sollen. Darüber hinaus sollte das Konservierungsmittel selbst nicht penetrieren, wobei als bevorzugte Konservierungsmittel somit wasserlösliche Alkohole, insbesondere Propylenglykol, in der erfindungsgemäßen Zubereitung enthalten ist.

Eine bevorzugte gelartige und insbesondere liposomale Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung weist dann zwischen

30 Gew.% und 93 Gew.% Wasser,

0 Gew.% und 20 Gew.% der zuvor genannten Lösungsmittel,

1 Gew.% und 30 Gew.% Linolsäure und/oder dem mindestens einen Linolsäurederivat sowie

5 Gew.% und 50 Gew.% Trägermaterial, insbesondere die zuvor genannten Phospholipide,

auf.

Hierbei sind in einer derartigen gelartigen Zubereitung als Lösungsmittel insbesondere die bereits genannten Alkohole enthalten. Diese gelartige Zubereitung besitzt zudem noch den Vorteil, daß sie in ihrer Anwendung besonders einfach zu handhaben ist.

Eine typische flüssige und insbesondere auch liposomale Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitung weist zwischen

69 Gew.% und 94 Gew.% Wasser,

0 Gew.% und 20 Gew.% Lösungsmittel,

1 Gew.% und 30 Gew.% Linolsäure und/oder dem mindestens einen Linolsäurederivat sowie

5 Gew.% und 30 Gew.% Trägermaterial, insbesondere die zuvor genannten Phospholipide,

auf.

Um bei der zuvor beschriebenen flüssigen Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung eine lange Haltbarkeit sicherzustellen, empfiehlt es sich, hier der Zubereitung Lösungsmittel zuzusetzen, insbesondere der Zubereitung die vorstehend genannten wasserlöslichen Alkohole zuzugeben. Die nur Wasser enthaltenden flüssigen Formulierungen sind dann vorzuziehen, wenn hiermit Patienten behandelt werden sollen, bei denen Lösungsmittel und insbesondere auch wasserlösliche Alkohole Hautirritationen hervorrufen. Dies trifft jedoch nur auf eine geringe Zahl von besonders empfindlichen Patienten zu.

Um die notwendige Sterilität bei solchen flüssigen Formulierungen der erfindungsgemäßen Zubereitung, die keine organischen Lösungsmittel und insbesondere auch keine Alkohole enthalten, sicherzustellen, sieht eine Weiterbildung dieser Ausführungsform vor, daß die flüssige Zubereitung in gasdichten Ampullen abgepackt ist. Hierbei weist dann die gasdichte Ampulle so viel von der flüssigen erfindungsgemäßen Zubereitung auf, die ausreicht, um die erfindungsgemäße Zubereitung einmalig anzuwenden.

Eine weitere, ebenfalls bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung sieht vor, daß die Zubereitung eine erste Komponente sowie eine hiervon getrennt verpackte zweite Komponente umfaßt. Mit anderen Worten sind bei dieser Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung zwei, während der Lagerung getrennt gehaltene Komponenten vorhanden; wobei diese beiden Komponenten unmittelbar vor der Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung von dem jeweiligen Benutzer miteinander vermischt werden. Hierbei enthält die erste Komponente ein Lösungsmittel, mindestens einen Elektrolyten und/oder Wasser, wobei es sich bei dem Lösungsmittel um die bereits vorstehend genannten Lösungsmittel handelt. Als Elektrolyten kann jeder, im medizinischen Bereich eingesetzter Elektrolyt eingesetzt werden, vorzugsweise jedoch handelt es sich bei dem Elektrolyten um eine physiologische Kochsalzlösung. Die zweite Komponente, die, wie bereits vorstehend erwähnt ist, von der ersten Komponente getrennt verpackt

EP 0 582 239 A1

ist, enthält bei dieser Ausführungsform das Trägermaterial, die Linolsäure und/oder das Linolsäurederivat sowie ggf. ein Lösungsmittel der vorstehend genannten Art. Der Zusatz des Lösungsmittels zur zweiten Komponente weist den Vorteil auf, daß dann bei einer derartigen Abwandlung der erfindungsgemäßen Zubereitung zwei flüssige Komponenten vorliegen, die unmittelbar vor der Anwendung sehr leicht miteinander vermischt werden können.

Um bei der zuvor beschriebenen vorteilhaften Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung, die zwei Komponenten vorsieht, den erforderlichen pH-Wert einzustellen, ist bei einer Weiterbildung dieser Ausführungsform eine der beiden Komponenten, insbesondere die erste Komponente, mit einem geeigneten pH-Regulator versehen. Hierbei handelt es sich dann vorzugsweise um ein wäßriges Puffersystem oder um eine entsprechende Lauge, wobei die pH-Werte der anwendungsfertigen und vermischten Zubereitung zwischen 5,5 und 8, vorzugsweise zwischen 6,5 und 7,5, variieren.

Bezüglich des Trägermaterials bei der zuvor beschriebenen Ausführungsform, die zwei Komponenten beinhaltet, ist festzuhalten, daß hier die Trägermaterialien eingesetzt werden können, wie diese vorstehend im Zusammenhang mit anderen Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitung beschrieben sind. Insbesondere wird hierfür jedoch eine zweite Komponente verwendet, die aus Linolsäure und/oder dem mindestens einen Linolsäurederivat besteht, wobei die Linolsäure bzw. das Linolsäurederivat physikalisch und/oder chemisch an das phospholipidische Trägermaterial gebunden ist. Insbesondere dann, wenn ein mit Linolsäure bzw. dem Linolsäurederivat acyliertes Phospholipid und vorzugsweise das zuvor quantitativ beschriebene spezielle acylierte 1,2-Diacylglycerol-3-Phosphocholin in der zweiten Komponenten enthalten ist, weist eine derartige Weiterbildung der zuvor beschriebenen Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung hohe pharmazeutische und/oder kosmetische Wirksamkeiten auf.

Bezüglich der Konzentrationen der zuvor beschriebenen besonders geeigneten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitung, die die erste und zweite, unmittelbar vor der Anwendung zu vermischenden Komponenten aufweist, ist festzuhalten, daß hierbei insbesondere die erste Komponente zwischen

50 Gew.% bis 80 Gew.% Wasser sowie

zwischen 0 Gew.% und 20 Gew.% Lösungsmittel

und die zweite Komponente zwischen

3 Gew.% und 15 Gew.% des mit Linolsäure oder dem mindestens einen Linolsäurederivat acylierten phospholipidischen Trägermaterials sowie

0 Gew.% bis 15 Gew.% Lösungsmittel

aufweist.

Eine Weiterbildung dieser zuvor beschriebenen Ausführungsform sieht vor, daß das in der ersten Komponente enthaltene Wasser (50 Gew.% bis 80 Gew.%) durch eine wäßrige Elektrolytlösung und vorzugsweise durch eine wäßrige physiologische Kochsalzlösung (0,5 Gew.% bis 2,5 Gew.% Kochsalz) vollständig oder teilweise ersetzt ist. Eine derartige, elektrolythaltige Weiterbildung zeichnet sich durch eine hohe Sterilität und eine besonders lange Haltbarkeit auf.

Desweiteren können in der ersten Komponente und/oder der zweiten Komponente noch übliche Hilfsstoffe, wie beispielsweise pH-Regulatoren, Puffersysteme, Emulgatoren und/oder Verdickungsmittel, enthalten sein.

Wie bereits vorstehend wiederholt ausgeführt ist, wird die erfindungsgemäße Zubereitung insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Akne und/oder den mit Akne verbundenen Begleiterkrankungen der Haut verwendet. Hier konnte überraschend festgestellt werden, daß die erfindungsgemäße Zubereitung bei Akne und/oder den mit Akne verbundenen Begleiterkrankungen der Haut sehr schnell zu einer vollständigen Heilung dieser Erkrankungen führte, ohne daß dabei unangenehme oder störende Nebenwirkungen auftraten.

Unter den Begriff Akne im Sinne der vorliegenden Anmeldung fallen alle Erkrankungen der Haut, bei denen eine Ausbildung von Komedonen, Papeln, Pusteln oder Abszessen erfolgt. Insbesondere fallen hierunter Acne cachecticorum, Acne necroticans, Acne varioliformis, Acne picea, Acne vulgaris, Acne conglobata sowie Acne juvenilis.

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann zusätzlich noch gängige Therapeutika zur topischen Applikation, wie insbesondere Erythromycin, seine Derivate und/oder entsprechende Salze, Tetracyclin-HCl und/oder Retinolsäure (Tretinoin USP xx 1), enthalten.

Geeignete Mengenverhältnisse der zuvor genannten gängigen Therapeutika sind für

Erythromycin 0,5 - 4 Gew.%,

Tetracyclin-HCl 1 - 5 Gew.%,

Azelainsäure 5 - 20 Gew.% und

Tretinoin 0,025 - 0,1 Gew.%.

EP 0 582 239 A1

Eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung sieht vor, daß die Inhaltsstoffe der Zubereitung getrennt verpackt werden. Dies kann insbesondere dadurch geschehen, daß eine erste, trockene Komponente, die das Trägermaterial sowie den Wirkstoff enthält, erst unmittelbar vor Anwendung mit der zweiten Komponente, die aus dem zuvor genannten Lösungsmittel und/oder Wasser besteht, vermischt wird. In der trockenen Komponente ist dann der Wirkstoff sowie das Trägermaterial pulverförmig, granuliert, lyophilisiert oder in sonstiger Weise aufgemacht.

Selbstverständlich besteht desweiteren die Möglichkeit, daß die trockene Komponente dann noch die zuvor genannten Therapeutika enthält.

Vorteilhafte Weiterbildungen der erfindungsgemäßen Zubereitung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die erfindungsgemäße Zubereitung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Für die Herstellung der Zusammensetzungen gemäß der Ausführungsbeispiele 1 - 6 wurden verschiedene Soja-Phospholipide eingesetzt. Hierbei wurde ein Soja-Phospholipid A und ein Soja-Phospholipid B verwendet, wobei das Phospholipid A als Hauptbestandteil 76 ± 3 Gew.% Phosphatidylcholin sowie 3 ± 3 Gew.% Lysophosphatidylcholin und das Phospholipid B als Hauptbestandteil 93 ± 3 Gew.% Phosphatidylcholin sowie 3 ± 3 Gew.% Lyso-Phosphatidylcholin enthielt.

Ausführungsbeispiel 1

In einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 729 Liter gereinigtem Wasser und 257 Liter Ethanol wurden 330 kg Soja-Phospholipid A, das 100 kg Linolsäure enthielt, aufgenommen. Nach Homogenisierung im Vakuum bei 300 mbar wurde der pH-Wert des entstandenen Gels auf $6,5 \pm 1,5$ durch Zusatz von Natriumhydroxid eingestellt.

Das entstandene transparente Gel hatte einen Gesamtgehalt an freier und gebundener Linolsäure von 8,05 Gew.%. Die Viskosität des Geles lag bei 5000 ± 3000 mPa.s.

Mikrobiologisch entsprach das Gel den Reinheitsanforderungen der Kategorie 2 des DAB 10 für Fertigarzneimittel.

Bei sachgemäßer Lagerung, d.h. unter Luftausschluß und einer Lagertemperatur bis 25°C , war das Gel mindestens 24 Monate haltbar.

Ausführungsbeispiel 2

In einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 12.793 g gereinigtem Wasser und 3200 g Propylenglykol wurden 4 kg Soja-Phospholipid B, das 1,4 kg gebundene Linolsäure enthielt, aufgenommen. Nach Homogenisierung entstand ein gering transparentes weiches Gel mit einem Gesamtgehalt an freier und gebundener Linolsäure von 7 Gew.% und einem pH-Wert von $6,5 \pm 1,5$, wobei der pH-Wert durch Zusatz von Natriumhydroxid eingestellt worden war. Die Viskosität des Geles betrug 3000 bis 7000 mPa.s.

Ausführungsbeispiel 3

In 400 Liter gereinigtem Wasser wurden 45 kg Soja-Phospholipid A, das 15,7 kg Linolsäure enthielt, dispergiert. Hiernach wurde die Dispersion so lange homogenisiert, bis eine gleichmäßige Dispersion entstand. Nach Abfiltration wurde in Ampullen abgefüllt.

Die hierbei entstehende Dispersion mit einem Gesamtgehalt an freier und gebundener Linolsäure von etwa 3,5 Gew.% wies einen pH-Wert von 6 ± 1 auf, was darin begründet ist, daß bei der Herstellung zur Einstellung des zuvor genannten pH-Wertes eine entsprechende Menge Natriumhydroxid der Dispersion zugesetzt wurde.

Die so hergestellte Dispersion war mehr als 24 Monate stabil.

Ausführungsbeispiel 4

In einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 401,4 Liter gereinigtem Wasser und 85 kg Ethanol, wurden 50 kg Phospholipid B, das 17,5 kg Linolsäure enthielt, dispergiert. Die hierbei entstehende trübe Dispersion hatte einen pH-Wert von 6 ± 1 , wobei der pH-Wert durch Zusatz von Natriumhydroxid eingestellt worden war.

Der Gesamtgehalt an freier und gebundener Linolsäure betrug 3,5 Gew.%.

EP 0 582 239 A1

Ausführungsbeispiel 5

In einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 401,4 kg gereinigtem Wasser und 85 kg Isopropanol, wurden 50 kg Phospholipid A, das 17,5 kg Linolsäure enthielt, dispergiert. Hierbei entstand eine trübe Dispersion, die einen pH-Wert von 6 ± 1 aufwies, wobei der zuvor genannte pH-Wert durch Zusatz von Natriumhydroxid eingestellt worden war.

Der Gesamtgehalt an freier und gebundener Linolsäure betrug 3,5 Gew. %.

Ausführungsbeispiel 6

In einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 12.793 g gereinigtem Wasser und 3200 g Propylenglykol wurden 4 kg Soja-Phospholipid B, das 1,4 kg gebundene Linolsäure sowie zuzüglich einen Zusatz von 400 g freie Linolsäure enthielt, aufgenommen. Nach Homogenisierung entstand ein gering transparentes weiches Gel mit einem Gesamtgehalt an freier und gebundener Linolsäure von 9 Gew. % und einem pH-Wert von $6,5 \pm 1,5$, wobei der pH-Wert durch Zusatz von Natriumhydroxid eingestellt worden war. Die Viskosität des Geles betrug 3000 bis 7000 mPa.s.

Zum Nachweis der Pharmazeutischen Wirksamkeit wurden zwei Präparationen, hergestellt nach Beispiel 3 und 6, an jeweils 13 juvenilen Probanden untersucht. Bis auf ihre unreine Haut, die Pickel, Pusteln und Akne aufwiesen, besaßen die Probanden eine gute Gesundheit.

Die Probanden wurden während der 8-wöchigen Behandlung täglich mit der Präparation behandelt und zwar derartig, daß sie selbst den Inhalt einer Ampulle, die mit 5 ml der Präparation gemäß Ausführungsbeispiel 3 und 6 gefüllt war, auf die linke Gesichtshälfte auftrugen und dort leicht einrieben. Hierbei wurde so viel Präparation aufgetragen, wie sie von der Haut aufgenommen wurde.

Die rechte Gesichtshälfte blieb bei allen Probanden während des 8-wöchigen Behandlungszeitraumes unbehandelt.

Eine andere kosmetische und/oder pharmazeutische Behandlung war während der Versuchsperiode nicht erlaubt.

Es wurde zu Beginn der Behandlung sowie 2 Wochen, 4 Wochen, 6 Wochen und 8 Wochen nach Beginn der Behandlung eine Bewertung des Hautzustandes vorgenommen. Hierzu wurde zur Objektivierung die jeweils behandelten und nicht behandelten Gesichtsf lächen mit einer Folie abgedeckt und von einem Prüf arzt auf dieser Folie die Komedonen und Effloreszenzen mit einem Stift markiert.

In der nachfolgenden Tabelle sind die jeweiligen Mittelwerte der Anzahl der Komedonen und Effloreszenzen angegeben.

EP 0 582 239 A1

Tabelle 1

Ergebnis der Behandlung mit der gemäß Ausführungsbeispiel 3
hergestellten Präparation

Zahl der Komedonen

		W O C H E N				
Gesichtshälfte		0	2	4	6	8
links		18,0	11,2	5,6	4,9	2,2
rechts		18,9	16,8	15,7	16,1	13,8

Zahl der Effloreszenzen

		W O C H E N				
Gesichtshälfte		0	2	4	6	8
links		15,2	7,1	3,2	2,4	1,1
rechts		15,4	14,7	13,5	13,5	13,2

EP 0 582 239 A1

Tabelle 2

Ergebnis der Behandlung mit der gemäß Ausführungsbeispiel 6
hergestellten Präparation

Zahl der Komedonen

Gesichtshälfte	W O C H E N				
	0	2	4	6	8
links	19,0	12,2	5,9	4,2	1,2
rechts	19,9	17,2	16,3	16,8	15,8

Zahl der Effloreszenzen

Gesichtshälfte	W O C H E N				
	0	2	4	6	8
links	15,7	6,3	2,2	1,8	1,0
rechts	17,4	16,7	14,9	15,2	15,3

Bei keinem der behandelten Probanden konnte im Verlauf der Behandlung und 6 Wochen danach eine Unverträglichkeit oder das Auftreten von Hautreizungen festgestellt werden.

Ausführungsbeispiel 7

Es wurde eine Mischung aus 90 Gew.% Phospholipiden (Soja), enthaltend
80 Gew.% 1,2-Diacylglycero-3-phosphocholin,
8 Gew.% 1,2-Diacylglycero-3-phosphat,
4 Gew.% 1,2-Diacylglycero-3-phosphoethanolamin und
8 Gew.% weitere, nicht mehr spezifizierte Phospholipide
mit 90 Gew.% einer physiologischen Kochsalzlösung (1 Gew.% Natriumchlorid in Wasser) hergestellt.
Das Gesamt-Acylrest-Verhältnis der zuvor genannten Phospholipide war wie folgt:
61 - 73 Gew.% Linolsäurerest,
10 - 14 Gew.% Palmitinsäurerest,
8 - 12 Gew.% Ölsäurerest,
4 - 6 Gew.% Linolensäurerest,
3 - 5 Gew.% Stearinsäurerest und
2 Gew.% andere Fettsäurereste.

EP 0 582 239 A1

Die zuvor beschriebene Zubereitung stellte eine liposomale Dispersion dar, die steril produziert wurde und somit keine Konservierungsstoffe enthielt. Diese liposomale Dispersion ist filtrierbar und kann direkt auf die Haut aufgetragen werden.

5 Ausführungsbeispiel 8

Es wurde ein Gel unter Verwendung des im Ausführungsbeispiel 7 beschriebenen Phospholipids hergestellt, wobei das Gel 20 Gew.% des Phospholipids gemäß Ausführungsbeispiel 7, 16 Gew.% Ethanol und 64 Gew.% Wasser enthielt.

10 Die so hergestellte liposomale Zusammensetzung, konnte direkt auf die Haut aufgetragen werden.

Bei den nachfolgend aufgeführten Beispielen 9 bis 25 wurde jeweils das im Ausführungsbeispiel 7 beschriebene Phospholipidgemisch verwendet.

Ausführungsbeispiel 9

15

Es wurde eine Lösung hergestellt, die
2 Gew.% Erythromycin,
16 Gew.% Phospholipid, und
82 Gew.% Propylenglykol

20 enthielt. Diese Lösung konnte direkt auf die Haut aufgetragen werden.

Ausführungsbeispiel 10

25

Es wurde eine Lösung hergestellt, die
2 Gew.% Erythromycin,
20 Gew.% Phospholipid,
16 Gew.% Ethanol und
62 Gew.% Propylenglykol

enthielt. Auch diese Lösung konnte direkt auf die Haut aufgetragen werden.

30

Ausführungsbeispiel 11

35

Es wurde eine Salbe hergestellt, die
2 Gew.% Erythromycin,
12 Gew.% Phospholipid und
86 Gew.% Cetylstearylalkohol

enthielt.

Ausführungsbeispiel 12

40

Es wurde eine Salbe hergestellt, die
2,5 Gew.% Erythromycin,
18 Gew.% Phospholipid,
20 Gew.% Propylenglykol und
45 59,5 Gew.% Cetylstearylalkohol

enthielt.

Ausführungsbeispiel 13

50

Es wurde ein Gel hergestellt, das
4 Gew.% Erythromycin,
20 Gew.% Phospholipid,
16 Gew.% Ethanol und
60 Gew.% Wasser

55 enthielt.

EP 0 582 239 A1

Ausführungsbeispiel 14

Es wurde eine liposomale Dispersion hergestellt, wobei die liposomale gebrauchsfertige Dispersion,

1 Gew.% Erythromycin,
10 Gew.% Phospholipid,
16 Gew.% Ethanol und
73 Gew.% Wasser

enthielt.

Zur Herstellung der zuvor genannten Dispersion wurde Erythromycin in einer Flasche vorgelegt und mit dem, das Phospholipid enthaltenden Lösungsmittel (Ethanol, Wasser) durch Schütteln in Lösung gebracht. Die gebrauchsfertige liposomale Dispersion ist erst unmittelbar vor der ersten Anwendung herzustellen und zur baldigen Anwendung bestimmt und dementsprechend kühl zu lagern.

Ausführungsbeispiel 15

Es wurde, wie im Ausführungsbeispiel 14 beschrieben, aus den folgenden Bestandteilen eine gebrauchsfertige liposomale Dispersion hergestellt

1,2 Gew.% Erythromycin,
10 Gew.% Phospholipid,
20 Gew.% Propylenglykol und
68 Gew.% Wasser.

Auch diese liposomale Dispersion ist erst unmittelbar vor Anwendung herzustellen und zum baldigen Gebrauch zu verwenden.

Ausführungsbeispiel 16

Es wurden 2 Systeme jeweils getrennt hergestellt, die erst unmittelbar direkt vor der ersten Anwendung miteinander vermischt werden.

Hierbei enthielt das 1. System

1,2 Gewichtsteile Erythromycin und
20 Gewichtsteile Ethanol,

während das 2. System aus

5 Gewichtsteile Phospholipid,
16 Gewichtsteile Propylenglykol und
57,8 Gewichtsteile Wasser

bestanden.

Die zuvor genannten beiden System wurden erst unmittelbar vor ihrer Anwendung zusammengegeben und vermischt, wobei eine gebrauchsfertige, liposomale Dispersion entstand, die zum baldigen Verbrauch bestimmt war.

Ausführungsbeispiel 17

Es wurde eine Salbe hergestellt, die die folgenden Bestandteile aufwies:

3 Gew.% Tetracyclin-HCl,
17 Gew.% Phospholipid, und
80 Gew.% Vaseline.

Ausführungsbeispiel 18

Es wurde eine Salbe hergestellt, enthaltend

2,5 Gew.% Tetracyclin-HCl,
22,5 Gew.% Phospholipid,
25 Gew.% Wollwachs,
10 Gew.% Propylenglykol und
40 Gew.% Vaseline.

EP 0 582 239 A1

Ausführungsbeispiel 19

Es wurde ein Gel hergestellt, das
5 Gew.% Azelainsäure,
20 Gew.% Phospholipid,
16 Gew.% Propylenglykol und
59 Gew.% Wasser
enthielt.

10 Ausführungsbeispiel 20

Es wurde ein Gel hergestellt, das
15 Gew.% Azelainsäure,
20 Gew.% Phospholipid,
15 16 Gew.% Ethanol und
49 Gew.% Wasser
enthielt.

Ausführungsbeispiel 21

20 Es wurde eine Creme, enthaltend
10 Gew.% Azelainsäure,
20 Gew.% Phospholipid,
16 Gew.% Propylenglykol,
25 12 Gew.% Mono- und Diglyceride sowie
42 Gew.% Wasser
enthielt.

Ausführungsbeispiel 22

30 Es wurde ein Gel hergestellt, das
0,025 Gew.% Tretinoin,
20 Gew.% Phospholipid,
16 Gew.% Ethanol und
35 63,975 Gew.% Wasser
enthielt.

Ausführungsbeispiel 23

40 Es wurde ein Gel hergestellt, das
0,05 Gew.% Tretinoin,
10 Gew.% Phospholipid,
16,75 Gew.% Ethanol,
2,2 Gew.% Xantan und
45 71 Gew.% Wasser
enthielt.

Ausführungsbeispiel 24

50 Es wurde eine Lösung hergestellt, die
0,5 Gew.% Tretinoin,
10 Gew.% Phospholipid,
24 Gew.% Macrogol 400,
17,95 Gew.% Ethanol und
55 48 Gew.% Propylenglykol
enthielt.

EP 0 582 239 A1

Ausführungsbeispiel 25

Es wurde eine Creme hergestellt, die
 0,05 Gew.% Tretinoin,
 16 Gew.% Phospholipid,
 24 Gew.% Cetystearylalkohol,
 22 Gew.% Propylenglykol sowie
 37,95 Gew.% Wasser

enthielt.

Zur Überprüfung der Wirksamkeit der vorstehend beschriebenen Zubereitung wurde ein weiterer Probandenversuch durchgeführt, wobei bei diesem dritten Probandenversuch die befallenen Hautbereiche von 14 Probanden mit einer liposomalen Dispersion gemäß Ausführungsbeispiel 7 zweimal täglich behandelt wurden.

Die Auswertung erfolgte durch Markierung der Komedone und der entzündeten Läsionen auf einer Projektionsfolie, wie dies vorstehend beschrieben ist.

Desweiteren wurden durch direkten Kontakt der Haut mit einem Gemisch aus n-Hexan und Isopropanol (V:V; 3:2) Hautoberflächen Lipide entnommen. Die Bestimmung der Gesamtlinolsäure in diesen Proben erfolgte gaschromatographisch nach Überführung in Methylester.

Die Ergebnisse dieses weiteren Probandenversuches sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Mittelwerte von 14 Probanden für die Anzahl der Komedonen und der Effloreszenzen sowie des Linolsäuregehaltes der Hautoberfläche sind in Abhängigkeit der Behandlungszeit in der Abbildung 1 dargestellt.

Wie der Abbildung 1 eindeutig zu entnehmen ist, ist bereits nach einer kurzen Behandlungszeit von 2 Wochen die Anzahl der Komedonen und Effloreszenzen im Mittel um etwa 50 %, bezogen auf den Anfangswert, zurückgegangen. Nach einer Behandlungszeit von 8 Wochen mit der Zubereitung gemäß Ausführungsbeispiel 7 tritt eine deutliche weitere Reduzierung der Anzahl der Komedone und Effloreszenzen auf, wobei gleichzeitig der Linolsäuregehalt im extrahierten Zustand Hautoberflächenbereich steigt.

In Abbildung 2 ist im Vergleich die Wirksamkeit verschiedener bekannter Aknemittel dargestellt, wobei die dort in Form eines Blockdiagramms wiedergegebenen Ergebnisse die prozentuale Absenkung nach einer Behandlungszeit von 2 Monaten mit dem jeweiligen Mittel darlegen.

Aus dem Vergleich der Abbildungen 1 und 2 ergibt sich eindeutig, daß die Behandlung mit der liposomalen Dispersion gemäß Ausführungsbeispiel 7 wesentlich bessere Ergebnisse ergibt als das bisher bekannte und am meisten wirksame Akne-Mittel Isotretinoin. Desweiteren ist festzuhalten, daß bei keinem der durchgeführten und vorstehend beschriebenen Probandenversuche Nebenwirkungen auftraten, was bei einer Behandlung mit Isotretinoin nicht der Fall ist.

Ausführungsbeispiel 26

Es wurde eine Zusammensetzung unter Verwendung des eingangs genannten Soja-Phospholipids A hergestellt, wobei die Zusammensetzung eine erste, im Behälter 1 verpackte Komponente sowie eine zweite, im Behälter 2 verpackte Komponente aufwies.

Der Behälter 1 wies die folgenden Inhaltsstoffe auf:

demineralisiertes Wasser	73,83 g
Ethanol DAB 9	10 g
10 %ige NaOH	0,17 g

Der Behälter 2 beinhaltete folgende Inhaltsstoffe:

Phospholipid A	10 g
Ethanol DAB 9	6 g

Ausführungsbeispiel 27

Es wurde ebenfalls eine auf zwei Behälter aufgeteilte Zusammensetzung hergestellt. Hierbei wies der Behälter 1

EP 0 582 239 A1

demineralisiertes Wasser	73,83 g
Isopropylalkohol	10 g
Natriumhydroxid, 10 %ig	0,17 g

5 und
der Behälter 2

Phospholipid A	10 g
Isopropylalkohol	6 g

10

auf.

15 Ausführungsbeispiel 28

Es wurde eine weitere Zusammensetzung hergestellt, wobei im Behälter 1

20

physiologische Kochsalzlösung (1 %ig)	73,83 g
Ethanol DAB 9	10 g
Natriumhydroxid 10 %ig	0,17 g

waren und sich im Behälter 2

25

Phospholipid A	10 g
Ethanol DAB 9	6 g

30 befanden.

Ausführungsbeispiel 29

Wie bei den vorstehend genannten Ausführungsbeispielen 26 bis 28 wurde eine aus zwei Komponenten
35 bestehende Zusammensetzung erstellt, wobei der erste Behälter 1

40

physiologische Kochsalzlösung (1 %ig)	73,83 g
Isopropylalkohol	10 g
Natriumhydroxidlösung (10 %ig)	0,17 g

und der zweite Behälter

45

Phospholipid A	10 g sowie
Isopropylalkohol	6 g

aufwies.

Die zuvor in den Ausführungsbeispielen 26 bis 29 in separate Behältern abgefüllten Bestandteile der
50 Zusammensetzung wurden durch kurzes Schütteln (30 Sekunden) miteinander vermischt. Hierbei entstand
aus den Bestandteilen des Ausführungsbeispiels 26 ein bräunliches, liposomales Gel mit einem mittleren
Liposomendurchmesser von 380 nm und einen pH-Wert von 6,8, aus den Bestandteilen des Ausführungs-
beispiel 27 ebenfalls ein bräunliches, liposomales Gel mit einer mittleren Teilchengröße von 311 nm und
einem pH-Wert von 7,0, aus den Bestandteilen des Ausführungsbeispiels 28 eine milchige, liposomale
55 Flüssigkeit mit einer mittleren Teilchengröße von 540 nm und einem pH-Wert von 6,6 und aus den
Bestandteilen des Ausführungsbeispiels 29 eine gelblich flüssige liposomale Zubereitung mit einer mittleren
Liposomenteilchengröße von 281 nm und einem pH-Wert von 6,8.

EP 0 582 239 A1

Tab. 3

5	Prob.Nr.	Ausgang			nach 2 W.			nach 4 W.			nach 8 W.		
		K.	Ef.	L.S.	K.	Ef.	L.S.	K.	Ef.	L.S.	K.	Ef.	L.S.
	1	28	19	0,64	23	8	1,62	16	7	3,49	12	6	3,57
10	2	32	4	0,34	15	2	1,45	11	2	1,94	11	0	2,97
	3	6	10	0,40	4	4	4,45	1	7	1,21	0	5	2,90
	4	38	27	0,57	23	6	0,54	7	13	3,33	7	0	3,24
15	5	16	15	1,40	16	3	1,90	18	0	2,63	14	0	3,47
	6	0	33	1,30	0	19	2,13	0	11	2,80	0	3	3,40
	7	35	25	1,94	22	7	3,22	19	1	6,28	17	0	4,59
20	8	0	12	0,86	0	8	4,04	0	9	4,00	0	6	3,82
	9	34	4	2,07	10	2	2,93	12	0	3,49	12	0	3,28
	10	34	15	1,12	16	3	3,37	13	2	4,83	6	0	4,62
25	11	30	29	1,70	17	25	2,27	18	23	2,25	13	8	3,10
	12	28	15	1,77	16	2	1,96	11	3	2,12	4	4	3,24
30	13	2	9	1,70	0	4	2,03	0	7	2,40	3	5	2,92
	14	9	8	0,57	6	0	1,20	4	0	1,79	0	0	3,14

K = Komedone

Ef. = Effloreszenz

L.S. = % Linolsäure im Eluat bezogen
auf den Gesamtfettsäuregehalt

Patentansprüche

1. Pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung zur topischen Anwendung, wobei die Zubereitung neben mindestens einem Wirkstoff desweiteren ein Trägermaterial für den Transport des Wirkstoffes in die Haut aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Wirkstoff Linolsäure und/oder mindestens ein Linolsäurederivat enthält.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Trägermaterial Liposome aufweist.
3. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Liposome von mindestens einem Phospholipid gebildet sind.
4. Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Phospholipid ein Gemisch von Phospholipiden darstellt.

EP 0 582 239 A1

5. Zubereitung nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Phospholipid ein pflanzliches Phospholipid, insbesondere ein Sonnenblumen- oder Soja-Phospholipid, ist.
6. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung 5 Gew.% bis 50 Gew.%, insbesondere 15 Gew.% bis 30 Gew.% des Trägermaterials und vorzugsweise eines phospholipidischen Trägermaterials, bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung, enthält.
7. Zubereitung nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das pflanzliche Phospholipid zwischen 70 Gew.% und 100 Gew.% 1,2-Diacylglycero-3-Phosphocholin aufweist.
8. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung einen wasserlöslichen Alkohol und/oder Wasser enthält.
9. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Linolsäure und/oder mindestens ein Linolsäurederivat aufweist, die bzw. das chemisch und/oder physikalisch an das Trägermaterial gebunden ist.
10. Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Linolsäure und/oder das mindestens eine Linolsäurederivat aufweist, die bzw. das chemisch an das Trägermaterial gebunden ist.
11. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung neben der Linolsäure und/oder dem mindestens einen Linolsäurederivat desweiteren noch ein mit Linolsäure und/oder dem Linolsäurederivat acyliertes Phospholipid aufweist.
12. Zubereitung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Wirkstoff ein mit Linolsäure bzw. dem Linolsäurederivat acyliertes Phospholipid enthält.
13. Zubereitung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß das mit Linolsäure bzw. dem Linolsäurederivat acylierte Phospholipid ein 1,2-Diacylglycero-3-Phosphocholin ist.
14. Zubereitung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein mit Linolsäure oder einem Linolsäurederivat acyliertes Phospholipid enthält, wobei mindestens 60 Gew.% des Acylrestes Linolsäure und/oder das Linolsäurederivat sind.
15. Zubereitung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein mit Linolsäure oder einem Linolsäurederivat acyliertes Phospholipidgemisch enthält.
16. Zubereitung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein solches acyliertes Phospholipidgemisch enthält, bei dem die in dem Gemisch enthaltenen Acylreste zu
- 61 - 73 Gew.% aus dem Linolsäurerest,
 - 10 - 14 Gew.% aus dem Palmitinsäurerest,
 - 8 - 12 Gew.% aus dem Ölsäurerest,
 - 4 - 6 Gew.% aus dem Linolensäurerest,
 - 3 - 5 Gew.% aus dem Stearinsäurerest und/oder
 - 2 Gew.% aus anderen Fettsäureresten
- bestehen.
17. Zubereitung nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Phospholipidgemisch eines oder mehrerer anderer 1,2-Diacylglycero-3-phosphate, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus
- 1,2-Diacylglycero-3-phosphoethanolamin,
 - 1,2-Diacylglycero-3-phosphoinositol,
 - 1,2-Diacylglycero-3-phosphoserin,
 - 1,2-Diacylglycero-3-phosphoglycerol und
 - 1,2-Diacylglycero-3-phosphat
- enthält.

EP 0 582 239 A1

18. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in dem 1,2-Diacylglycero-3-phosphocholin der 1-Acylrest

45 - 61 Gew.% Linolsäurereste,
19 - 26 Gew.% Palmitinsäurereste,
8 - 12 Gew.% Ölsäurereste,
4 - 6 Gew.% Linolensäurereste,
6 - 9 Gew.% Stearinsäurereste und/oder
2 Gew.% andere Fettsäurereste
enthält.

19. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in dem 1,2-Diacylglycero-3-phosphocholin der 2-Acylrest

77 - 85 Gew.% Linolsäurereste,
1 - 2 Gew.% Palmitinsäurereste,
8 - 12 Gew.% Ölsäurereste,
4 - 6 Gew.% Linolensäurereste,
0 - 1 Gew.% Stearinsäurereste und/oder
2 Gew.% andere Fettsäurereste
enthält.

20. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung zwischen 1 Gew.% und 30 Gew.%, vorzugsweise zwischen 3 Gew.% und 18 Gew.%, Linolsäure und/oder Linolsäurederivat aufweist.

21. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein Gel ist und zwischen

30 Gew.% und 93 Gew.% Wasser,
0 Gew.% und 20 Gew.% Lösungsmittel,
1 Gew.% und 30 Gew.% Linolsäure und/oder Linolsäurederivat und
5 Gew.% und 50 Gew.% Phospholipid
aufweist.

22. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ein flüssiges System ist und zwischen

69 Gew.% und 94 Gew.% Wasser,
0 Gew.% und 20 Gew.% Lösungsmittel,
1 Gew.% und 30 Gew.% Linolsäure und/oder Linolsäurederivat und
5 Gew.% und 30 Gew.% Phospholipid
enthält.

23. Zubereitung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Lösungsmittel Wasser aufweist und in gasdichten Ampullen abgepackt ist.

24. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine erste Komponente und eine hiervon getrennt verpackte zweite Komponente umfaßt, wobei die erste Komponente

ein Lösungsmittel,
mindestens einen Elektrolyten und/oder
Wasser,
und die zweite Komponente
das Trägermaterial,
die Linolsäure und/oder das Linolsäurederivat sowie
ggf. Lösungsmittel
enthält.

25. Zubereitung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß eine der beiden Komponenten, vorzugsweise die erste Komponente, noch einen pH-Regulator umfaßt.

EP 0 582 239 A1

26. Zubereitung nach Anspruch 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Komponente aus Linolsäure und/oder dem mindestens einen Linolsäurederivat besteht, wobei die Linolsäure bzw. das Linolsäurederivat chemisch und/oder physikalisch an das phospholipidische Trägermaterial gebunden ist.

27. Zubereitung nach einem der Ansprüche 24 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und/oder die zweite Komponente noch übliche Hilfsstoffe aufweisen.

28. Zubereitung nach einem der Ansprüche 24 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Komponente 50 Gew.% bis 80 Gew.% Wasser sowie 0 Gew.% bis 20 Gew.% Lösungsmittel, und die zweite Komponente 3 Gew.% bis 15 Gew.% des mit Linolsäure oder dem mindestens einen Linolsäurederivat acylierten phospholipidischen Trägermaterials sowie 0 Gew.% bis 15 Gew.% Lösungsmittel enthält.

29. Zubereitung nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß das Wasser in der ersten Komponente eine wäßrige physiologische Kochsalzlösung ist.

30. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung einen weiteren Wirkstoff, ausgewählt aus der Gruppe Erythromycin, ein Erythromycinsalz, ein Erythromycinderivat, Tetracyclin, Azelainsäure und/oder Retinolsäure enthält.

31. Verwendung der Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Prophylaxe und/oder Therapie von Akne und/oder der mit Akne verbundenen Begleiterkrankungen der Haut.

32. Verwendung der Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 29 zur Prophylaxe und/oder Therapie von unreiner Haut.

EP 0 582 239 A1

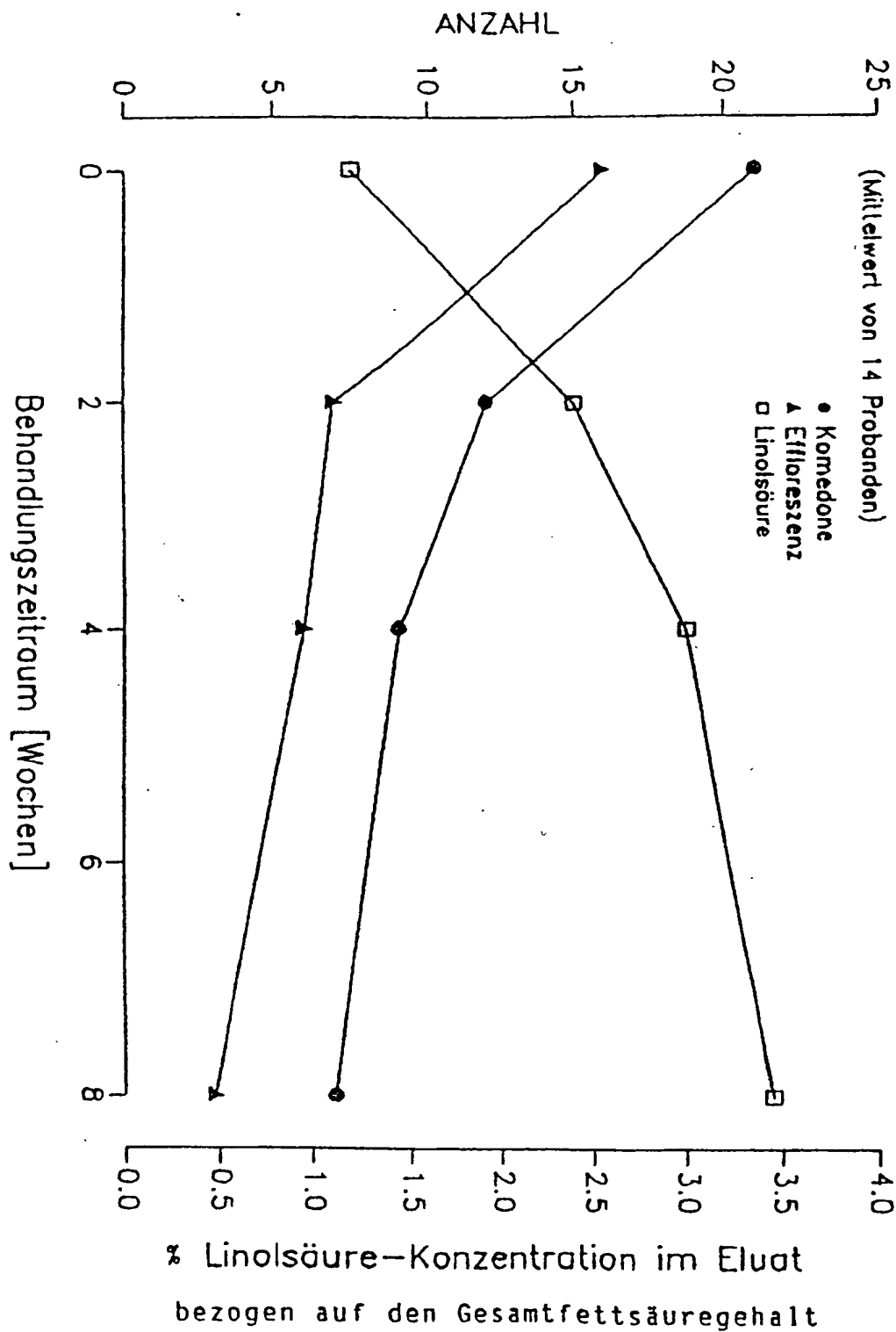


Abb. 1

EP 0 582 239 A1

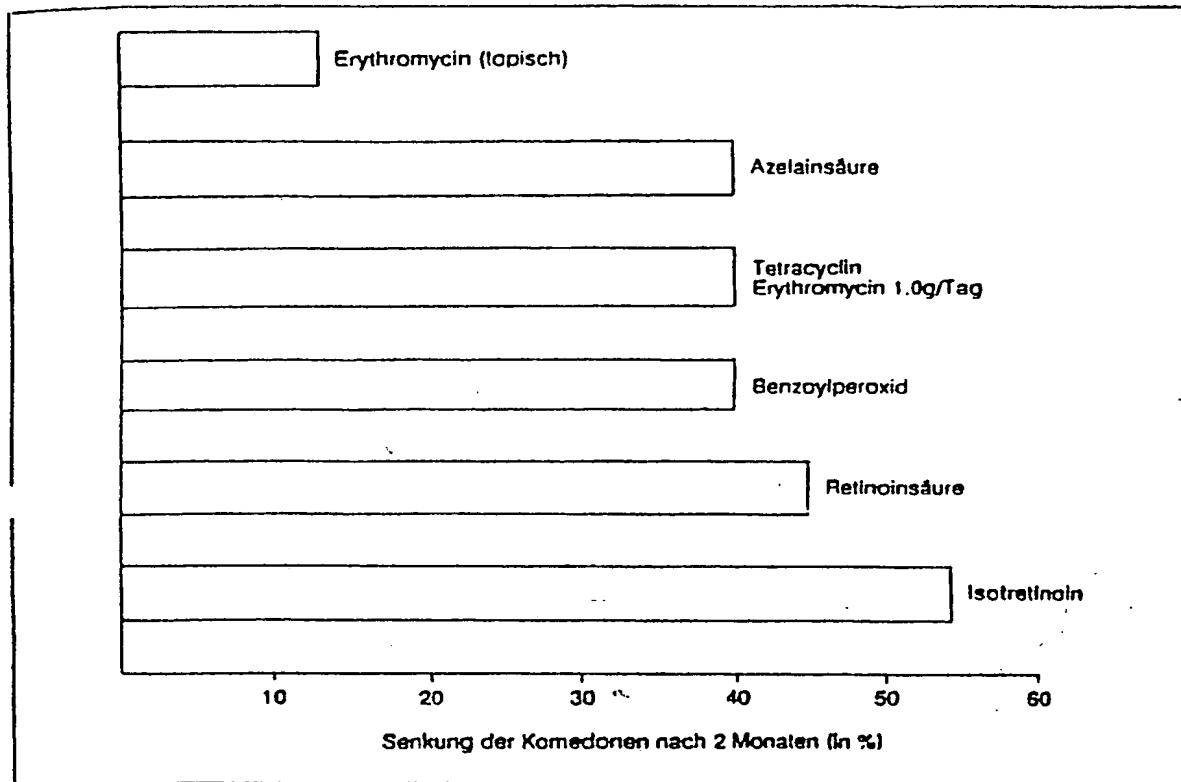


Abb. 2



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT Nummer der Anmeldung

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 93 11 2323

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
X	SEIFEN- ÖLE-FETTE-WACHSE Bd. 117, Nr. 10 , 26. Juni 1991 , AUGSBURG (DE) Seiten 372 - 378 XP228115 J. RÖDING ET AL. 'beeinflussung der hautfeuchtigkeit durch liposomen, stabilisierung von pflegenden ölen und lipophilen wirkstoffen mit liposomen' * Seite 376 - Seite 377, Absatz 3.2 *	1-15,20	A61K9/127 A61K31/20 A61K31/685 A61K7/00
X	SEIFEN-ÖLE-FETTE -WACHSE Bd. 114, Nr. 14 , 1. September 1988 , AUGSBURG (DE) Seiten 531 - 534 XP24821 H. LAUTENSCHLÄGER ET AL. 'über die verwendung von liposomen aus soja-phospholipiden in der kosmetik' * Seite 531 - Seite 532, Absatz 1 2 *	1-10	
X	EP-A-0 331 489 (PARKE DAVIS PTY. LTD.) * das ganze Dokument *	1,8,20, 30-32	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.5) A61K

UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.

Vollständig recherchierte Patentansprüche:
Unvollständig recherchierte Patentansprüche:
Nicht recherchierte Patentansprüche:
Grund für die Beschränkung der Recherche:

Siehe Ergänzungsblatt C

Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
DEN HAAG	19. November 1993	BENZ, K
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>		

EPO FORM 1503 (03.02.92) (P04/001)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 93 11 2323

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CI.5)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	DE-A-40 21 082 (LAUTENSCHLÄGER)	1-15, 20-22	
Y	* das ganze Dokument *	16-19, 23-29	
	* Seite 3, Zeile 32 - Zeile 33 *		
	* Seite 4, Zeile 8 - Zeile 10 *		
	* Seite 5, Zeile 13 *		
	* Seite 5, Zeile 33 *		RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.CI.5)
	* Seite 8; Beispiel 3 *		
Y	EP-A-0 147 741 (A. NATTERMANN & CIE. GMBH) * Ansprüche 1-7 *	16-19	
A	FR-A-2 649 322 (LABORATOIRES NATURA MEDICA) * Seite 1, Zeile 1 - Seite 5, Zeile 28 * * Seite 7; Beispiel 4 *	1-32	
Y	US-A-4 830 858 (PAYNE ET AL.) * das ganze Dokument *	23-29	



EP 93 11 2323

-C-

BEMERKUNG: Obwohl die Ansprüche 31,32 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/ tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründet sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.